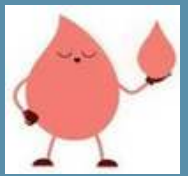




Prise en charge d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire de L'enfant



Production de la version 1 par : Pr Ag Monia BEN KHALED

Validation par : Le groupe Immuno-Hématologie et Oncologie Pédiatrique

Membres présents : Pr Monia OUEDERNI, Pr Faten FEDHILA, Pr Ag Samar REHAYEM, Pr Ag Ilhem JEBABLI, Dr Ilhem BEN FRAJ, Dr Aicha BEN TAIEB, Dr Amani MERDASSI, Dr Ghofrane BEDOUI, Pr Ag Monia BEN KHALED

Date de la validation : le 03/10/2025

Ce manuel est diffusé sous licence Creative Commons Attribution – NonCommercial – ShareAlike (CC BY-NC-SA)

I- Introduction

Le SALH est une urgence pédiatrique rare mais gravissime, caractérisée par une activation incontrôlée du système immunitaire pouvant engager rapidement le pronostic vital. Sa reconnaissance et sa prise en charge doivent être précoces et énergiques. Le rôle du pédiatre est essentiel, à la fois dans le diagnostic positif et étiologique rapide, l'initiation du traitement, la surveillance rapprochée et la coordination multidisciplinaire des soins.

Il convient de préciser que le syndrome d'activation macrophagique secondaire à une pathologie rhumatologique connue ne sera pas traité dans ce manuel, compte tenu de ses particularités diagnostiques et thérapeutiques propres.

II- Les sept étapes clés de la prise en charge

1. Etape 1 Suspecter le SALH (Algorithme 1)

Fièvre prolongée, splénomégalie, atteinte hépatique, troubles neurologiques ou coagulopathie, surtout en contexte de consanguinité ou d'antécédents familiaux.

2. Etape 2 Poser le diagnostic positif (Algorithme 1):

Le diagnostic est retenu en se basant sur les critères cliniques et biologiques de la classification HLH 2004, si ≥ 5 critères/8 sont présents, sauf en cas de forme génétique prouvée où il peut être posé plus tôt.

3. Etape 3 Évaluer la gravité (Algorithme 2)

4. Etape 4 Rechercher un facteur déclenchant (Algorithme 2):

L'enquête repose sur un examen clinique répété et des explorations microbiologiques et virologiques ciblées.

5. Etape 5 Établir une enquête étiologique (Algorithmes 3 et 4):

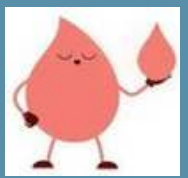
Différencier un SALH primitif « Maladie » (lié à une anomalie génétique de la cytotoxicité) des imitateurs de la maladie SALH ou « SALH syndromique » (lié à une infection, une tumeur, une erreur innée du métabolisme ou une autre erreur innée de l'immunité). L'évaluation repose sur l'histoire familiale, le contexte clinique et des explorations immunologiques et parfois génétiques.

6. Etape 6 Traiter le SALH (Algorithme 5):

Le traitement doit être immédiat et associe :



Prise en charge d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire de L'enfant



Un traitement symptomatique et étiologique : anti-infectieux précoces (antibiotiques / antiviraux/antifongiques si indiqués), soins de support (antipyrétiques, transfusions, restriction hydrique, nutrition adaptée...).

Un traitement curatif : immunosuppresseurs (corticothérapie, immunoglobulines, étoposide, ciclosporine selon protocole HLH-2004). La greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue le traitement curatif définitif pour les formes primitives.

Un traitement préventif : immunosuppresseurs dans les formes primitives

7. Etape 7 Surveiller le SALH (Algorithme 5):

Suivi clinique rapproché, surveillance des paramètres biologiques et des critères de gravité.

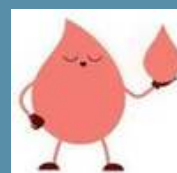
L'absence de réponse impose de réévaluer le diagnostic et la stratégie thérapeutique.

Les critères définissant la rémission sont résumés dans le tableau 1.

Références :

1. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2007 [cité 22 oct 2023];48(2):124-31. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.21039>
2. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019 nov;66(11):e27929.
3. Yanagisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Okamoto Y, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol*. 2019 mai;109(5):612-7.
4. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, Kernan K, Hines M, Romano M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Arthritis Rheumatol*. 2023 oct;75(10):1714-32.
5. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020 avr 16;135(16):1332-43.
6. Ramachandran S, Zaidi F, Aggarwal A, Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2017 mai [cité 29 mai 2024];64:53-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979616301887>

Prise en charge d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire de L'enfant



Etape 1 : Suspecter un syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) face aux situations suivantes :

Patient sans diagnostic connu

- Fièvre prolongée inexplicable/ Fièvre avec splénomégalie/ Fièvre avec cytopénies
- Ferritinémie élevée
- Sepsis, état de choc septique avec une splénomégalie ou des cytopénies
- Insuffisance hépatocellulaire aiguë/ Cytolyse /Cholestase inexplicable
- Troubles de la coagulation
- Méningite lymphocytaire avec des lésions focales à l'imagerie par résonnance magnétique

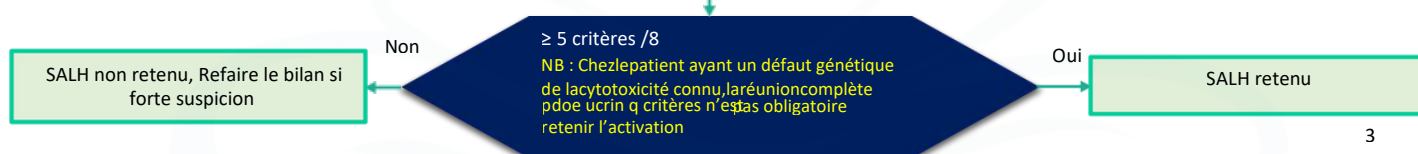
Patient ayant un défaut primitif de la cytotoxicité ou des antécédents familiaux de premier ou second degré ou personnels de SALH maladie

- Fièvre
- Splénomégalie
- Troubles neurologiques/ Dysfonctionnement du système nerveux central/ Méningite lymphocytaire avec des lésions focales à l'imagerie par résonnance magnétique
- Cytopénies, Ictère, cytolyse, cholestase, Troubles de la coagulation

Etape 2 : Poser le diagnostic positif,
Faire un bilan de SALH : Hémogramme, Ferritinémie, Triglycéridémie (à jeun),fibrinogénémie,myélogrammeouexamen anatomopathologique d'un autre tissu (foie ganglion)

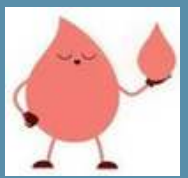
- 1- Fièvre
- 2- Splénomégalie ou une augmentation de la rate par rapport au volume de base
- 3- Biopancytopenie:Hémoglobine<9g/dL(<10g/dlchezlenouveau-né),Plaquettes<100000/mm,neutr3o philes<1000/mm,taggra3v ationdescytopénies de base
- 4- Hypertriglycéridémie $\geq 3\text{mmol/l}$ à jeun et /ou Hypofibrinogénémie $\leq 1,5\text{g/L}$
- 5- Hyperferritinémie $\geq 500\mu\text{g/L}$
- 6- Hémophagocytose dans la moelle osseuse (ou tissulaire)
- 7- Taux élevé des CD25 solubles plasmatiques ($\geq 2400\text{UI/ml}$) (n'est pas pratiqué en Tunisie) ou Excès de lymphocytes CD8+ activés > 20% (faisable en Tunisie)
- 8- Défaut de la cytotoxicité des cellules Natural killer et/ou des Lymphocytes T (n'est pas pratiqué en Tunisie)

NB : Si erreur innée de l'immunité connue, les critères doivent être comparés aux paramètres de base de la maladie de fond.



LDH : lactico déshydrogénase, CRP : Creactiveprotein,SALH : syndromed'activation lympho-hisiocytaire

Figure 1 : Démarche diagnostique devant la suspicion d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire en pédiatrie



Etape 3 : Evaluer la gravité du SALH

Evaluation clinique et biologique : NFS, Ionogramme, Glycémie, Albuminémie, ALAT, Bilirubine conjuguée, TP, D-dimères, Créatininémie, Acide urique, Phosphorémie, Calcémie

Critères de Gravité

- Altération hémodynamique
- Syndrome hémorragique
- Neutropénie fébrile
- Troubles neurologiques : convulsions, syndrome méningé, hypotonie, hypertonie, Score de Glasgow pédiatrique <14, liquide céphalo-rachidien pathologique, IRM cérébrale pathologique
- Insuffisance respiratoire aigue
- Atteinte hépatique aigue : ictère, hépatomégalie, ascite, œdème généralisé, cholestase, insuffisance Hépatocellulaire, coagulation intravasculaire disséminée, cytolysse
- Insuffisance cardiaque aigue
- Syndrome de lyse tumorale
- Sécrétion inappropriée d'ADH
- Lymphohistiocytose familiale connue

Etape 4 : Chercher un facteur déclenchant

Enquête étiologique large :

- Anamnèse détaillée personnelle et familiale (arbre généalogique) + Examen physique détaillé
- Enquête infectieuse large :
 - Virale : Sérologie et PCR HSV1+2, HZV, HHV6, EBV, CMV, SARS COV 2, parvoB19, rubéole, HIV, entérovirus, PCR multiplex virale orientée par la clinique
 - Bactérienne : Hémocultures, ECBU, CRP, procalcitonine, sérologie et PCR Mycoplasme chlamydiae, sérologies Wright, Widal, Rickettsiose...
 - Parasitaire : PCR et sérologie leishmaniose, PCR Pneumocystis Jirovecci (si signes respiratoires)
 - Fongique : Antigénémie aspergillaire...
- Radiographie thoracique ou autre imagerie orientée par la clinique
- Examen anatomopathologique orienté si suspicion d'une néoplasie (Biopsie ganglionnaire, ostéomédullaire, hépatique...)
- Chercher un arrêt intempestif du traitement immunosuppresseur s'il s'agit d'un défaut primitif de la cytotoxicité

Figure 2 : Critères de gravité et enquête initiale devant la suspicion d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire en pédiatrie

ALAT : Alanine Aminotransférase ,CMV : Cytomégalovirus, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, EBV : Virus d'Epstein-Barr, ECBU : examen cytotabactériologique des urines, HHV6 : Virus de l'Herpès Humain type 6, HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine, HSV1+2 : Virus Herpès Simplex types 1 et 2, HZV : Virus de la Varicelle-Zona, PCR : Polymérase Chain reaction, SALH : syndrome d'activation lympho-hisycytaire

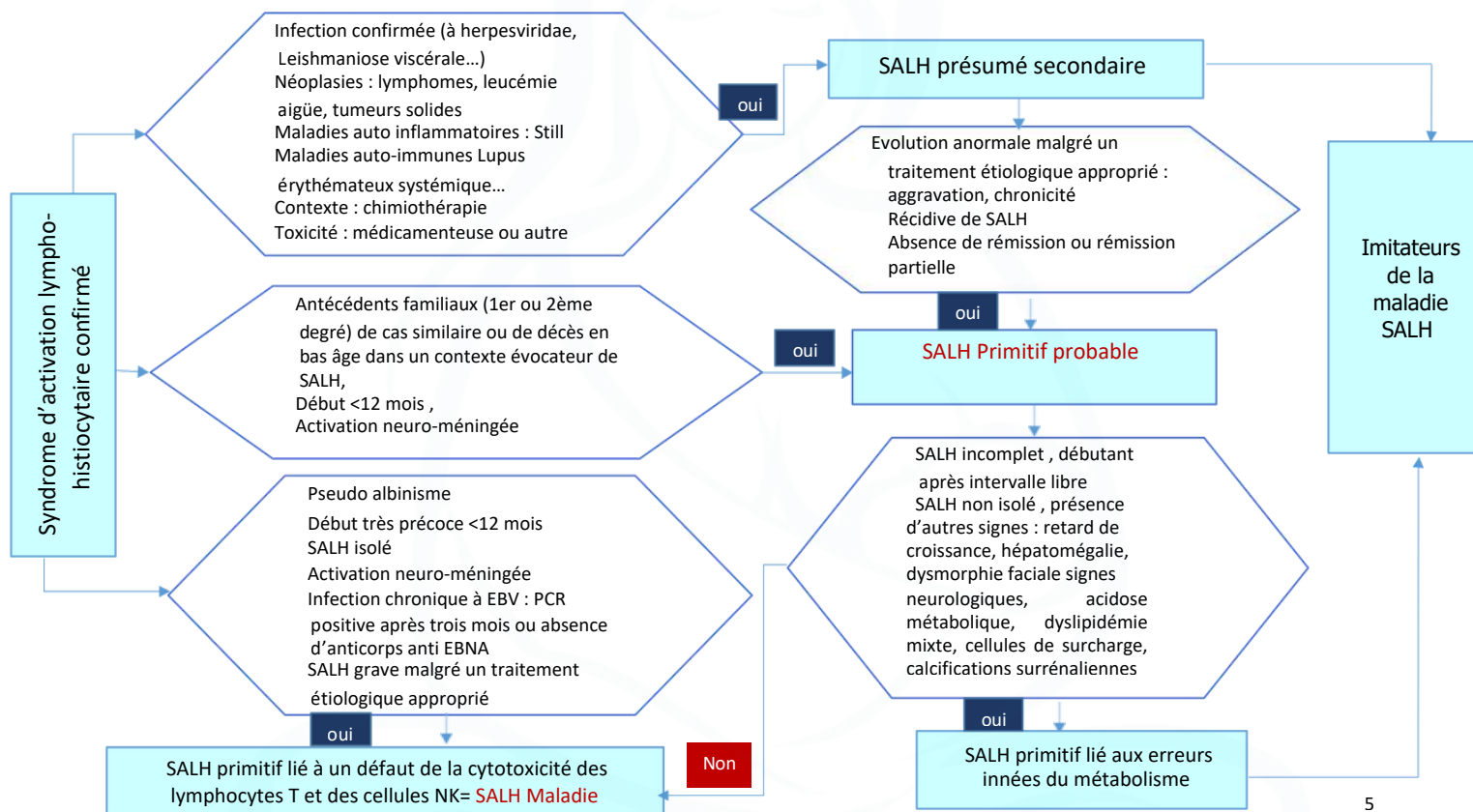
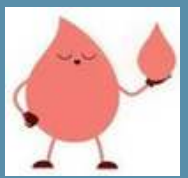


Figure 3 : Orientation étiologique devant un syndrome d'activation lymphohistiocytaire en pédiatrie
SALH : syndromed'activationlymphohisiocytaire

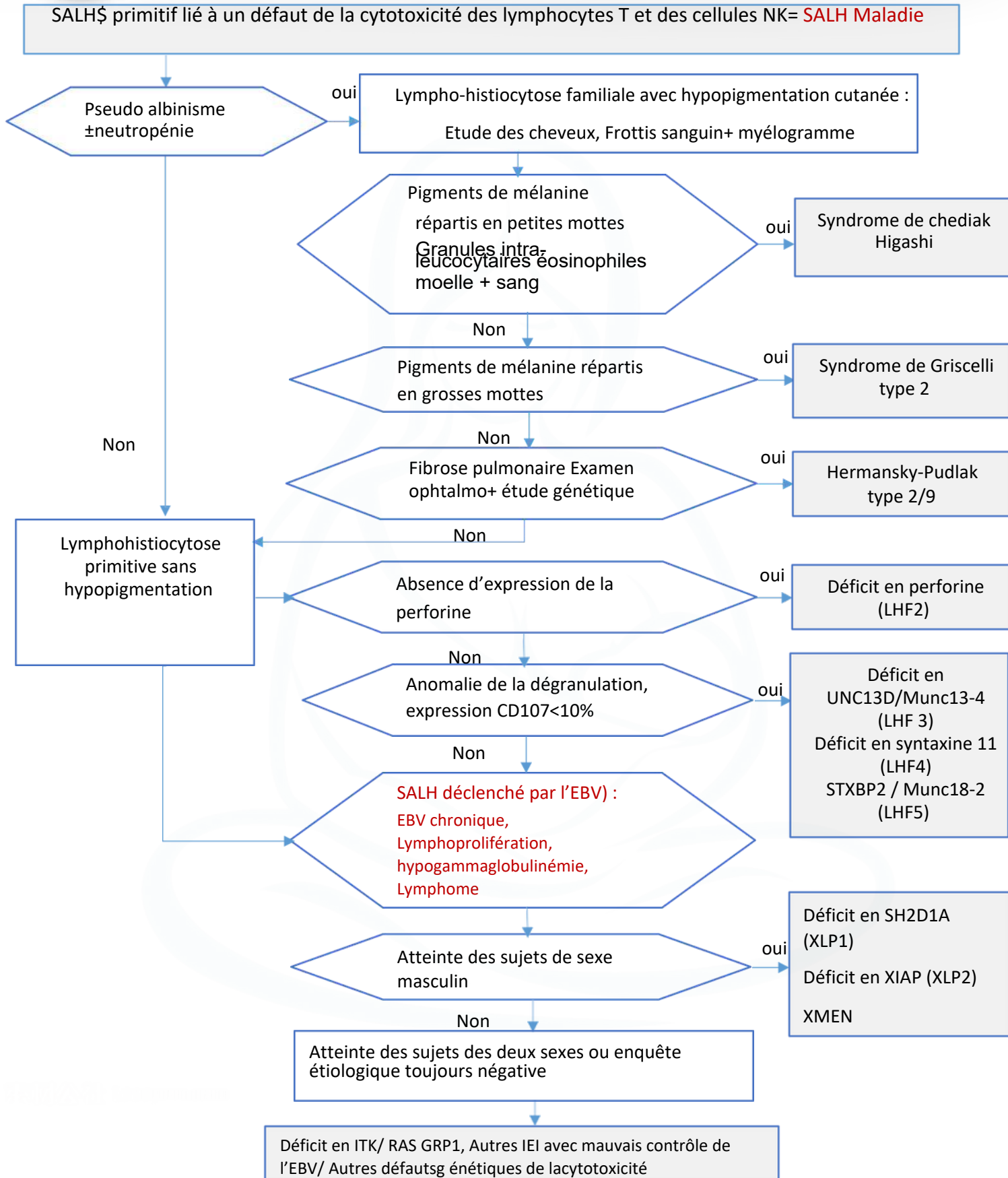
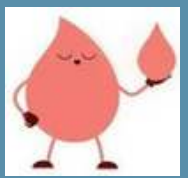
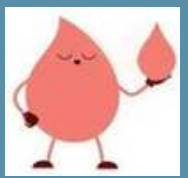


Figure 4 : Orientation diagnostique devant un défaut de la cytotoxicité des lymphocytes T et des cellules NK (avant le résultat de l'étude moléculaire)



Etape 6 et 7 Traiter et Surveiller le SALH : Syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH) confirmé

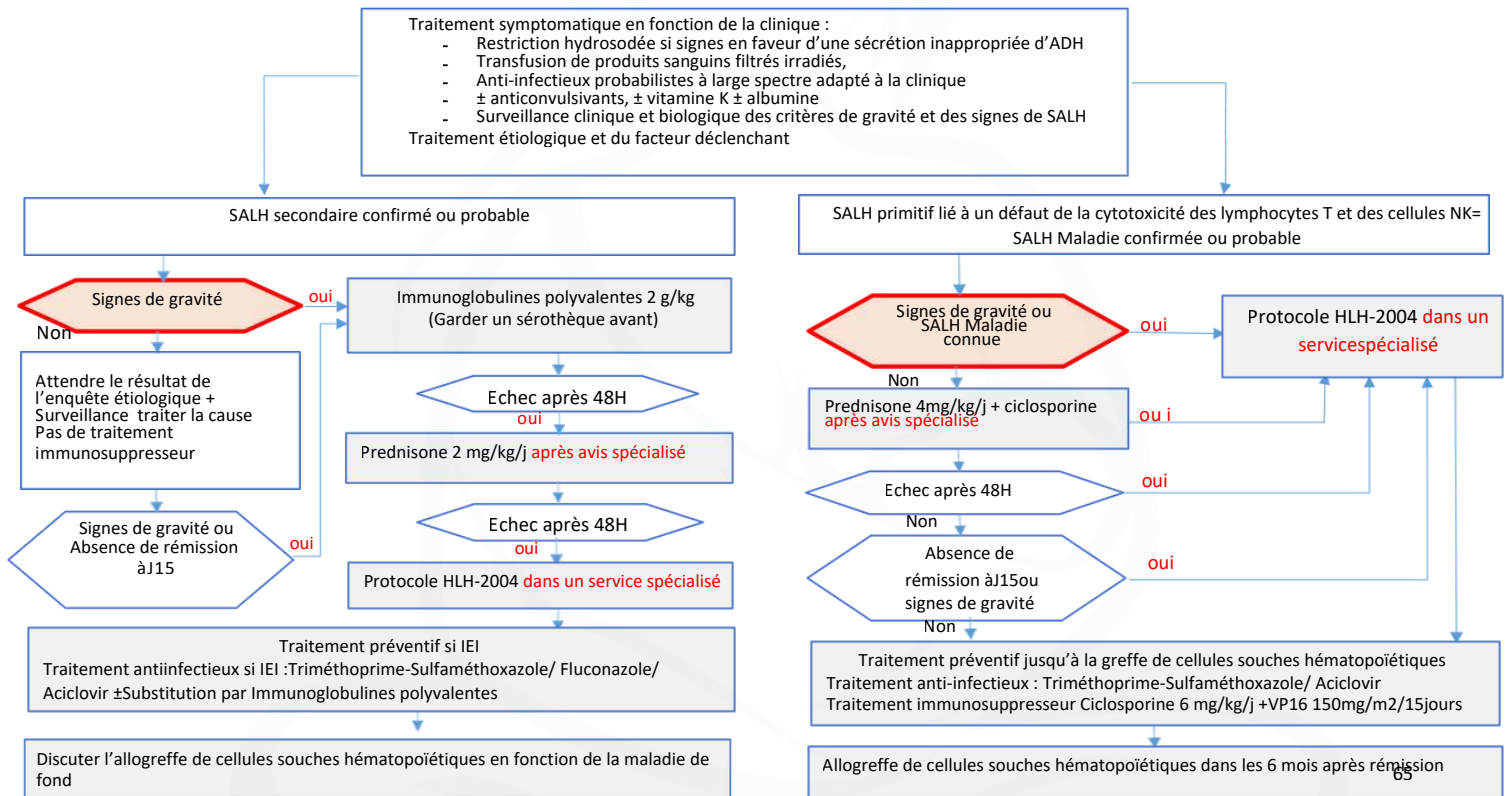


Figure5 : Orientation thérapeutique devant un syndrome d'activation lymphohistiocytaire en pédiatrie
IEL : Erreur innée de l'immunité, SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire

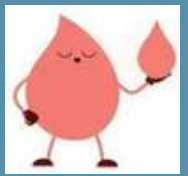


Tableau 1 : Critères de rémission

Critères de rémission du syndrome d'activation lymphohistiocytaire
Absence de fièvre. Absence de viscéromégalie ou retour de la rate au volume de base s'il y a une splénomégalie de base antérieure à l'activation Normalisation de la Ferritinémie ou son retour aux valeurs de base Normalisation des cytopénies (en dehors d'une cytopénie induite par la chimiothérapie, notamment le VP16) Normalisation du fibrinogène et des triglycérides Le myélogramme n'est pas obligatoire pour confirmer la rémission.

